

PCI-potilaan vuotoriskin arviointi

MARJA PUURUNEN

Tiivistelmä

Merkittävä verenvuoto PCI-toimenpiteen yhteydessä huonontaa potilaan ennustetta ja lisää kuolleisuutta toimenpidettä seuraavan kuukauden aikana. Tehokas antitromboottinen yhdistelmähoito lisää vuotovaaraa. Osa suuren vuotovaaran potilaista voidaan tunnistaa anamneesin ja muutaman perusverikokeen perusteella. Munuaisten vajaatoiminta on merkittävä vuotovaaraa lisäävä tekijä ja laskennallinen GFR tulisi arvioida kaikilta toimenpiteeseen tulevilta potilailta. Joitakin vuotovaaran pisteytysmalleja on kehitetty, mutta ne eivät vielä sovellu rutiinikäyttöön.

Johdanto

Viime vuosien nopea kehitys PCI-tekniikoissa ja antitromboottisessa hoidossa on vähentänyt merkittävästi toimenpiteen jälkeisten iskeemisten haittatapahtumien riskiä. Toisaalta verenvuotokomplikaatioiden merkitys on selvästi korostunut. Esitetyt vuotoluvut perustuvat lähinnä suuriin randomoituihin lääketutkimuksiin ja vaihtelevat paljon. Johtopäätösten tekeminen näiden tietojen pohjalta on vaikeaa, sillä lähes poikkeuksetta suuren vuotoriskin potilaat, kuten vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät, on jätetty tutkimusten ulkopuolelle. Myös komplikaatiolukujen vertaileminen

tutkimusten kesken on hankalaa, sillä merkittävän vuodon määritelmä voi olla hyvin erilainen ja osin tarkoitushakuisestikin valittu.

Osviittaa käytännön potilasmateriaalin ongelmista voi saada suuresta kansainvälisestä GRACE-rekisteritutkimuksesta, jonka mukaan merkittävän verenvuodon insidenssi oli lähes 5% akuuteilla potilailta (1). Merkittävän verenvuodon tiedetään vaikuttavan heikentävästi potilaan ennusteeseen ja lisäävän mortaliteettia (2). Voidaan tietysti kysyä, mikä on kausaliteetti vuodon ja ennusteen välillä. Onko niin, että vuotavalla potilaalla on jokin taustasairaus, kuten piilevä maligniteetti, joka heikentää hänen ennustettaan ja altistaa myös vuodolle, vai onko todella niin, että vuotokomplikaatio sinänsä on tässä asiassa merkittävä?

Yksittäisen potilaan vuotoriskin arviointiin ei ole vielä käytettävissä yksinkertaisia kliinisiä mittareita. Useita erilaisia pisteytyssesteemeitä on kirjallisuudessa esitetty, mutta mitään niistä ei vielä ole validoitu rutiinikäyttöön valikoimattomassa PCI-potilasmateriaalissa. Jotkin potilaan ominaisuudet kuitenkin viittaavat selvästi kohonneeseen vuotoriskiin ja tulisi ottaa huomioon toimenpidettä ja antitromboottista lääkitystä suunniteltaessa. Tässä artikkelissa on tarkoituksena käsitellä näitä kohonneen vuotoriskin merkkejä ja esittää joitakin käytännön apuvälineitä vuotoriskin arvioimiseksi.

VIITE 1

Moscucci A, Fox KAA, Cannon CP, ym. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815–1823.

VIITE 2

Cohen M. Predictors of bleeding risk and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes. *Current Medical Research and Opinion* 2005;21(3):439–445.

Vuotoanamneesi

Potilaan aiempi vuotoanamneesi on tärkeä tieto vuotoriskiä arvioitaessa. Tunnettu vuototauti luonnollisesti altistaa toimenpidevuodolle. Toisaalta, jos vastaava toimenpide on aiemmin sujunut ongelmitta, on sekin tärkeä tieto. Tarkemmassa vuotoanamneesin kartoittamisessa voi käyttää apuna SPR Veripalvelun vuotokyselylomaketta, jonka löytää internetistä osoitteesta http://www.terveysportti.fi/kotisivut/sivut.koti?p_sivusto=906.

Vuotoalttiuteen viittaavia anamnestisia piirteitä ovat mm. seuraavat:

- 1) Vuotokomplikaatio aiemman leikkauksen, hammas-toimenpiteen tai synnytyksen yhteydessä
- 2) Naisilla poikkeuksellisen runsaat kuukautiset
- 3) Mustelmaherkkyys ja toistuvat nenäverenvuodot
- 4) Pitkittyneet haavavuodot
- 5) Spontaanit lihasverenvuodot ja nivelvuodot
- 6) Kallonsisäinen vuoto
- 7) Suvussa esiintyvä vuotoalttius

Lääkitys

Monet lääkkeet vaikuttavat veren hyytymiseen joko lisäävästi tai vähentävästi. Onkin tärkeä tietää, mitä lääkkeitä potilas käyttää. Varfariinin, ASA:n, klopidogreelin ja hepariinijohdannaisten ohella tunnettuja veren hyytymistä heikentäviä laajassa käytössä olevia lääkeaineita ovat mm. tulehduskipulääkkeet ja uusista masennuslääkkeistä serotoniinin takaisinoton estäjät. ACE-estäjien on todettu tehostavan fibrinolyysiä ja lisäävän sillä mekanismilla vuotoherkkyyttä. Myös luontaistuotteiden ja vitamiinivalmisteiden käyttöä on syytä tiedustella, sillä esimerkiksi kalaöljyt voivat erityisesti yhdessä muiden lääkkeiden kanssa heikentää veren hyytymistä.

Munuaisten vajaatoiminta

Eri aineistoissa munuaisten vajaatoiminta on konstantisti ollut selkeä muista tekijöistä riippumaton vuotovaara ennakoiva tekijä. GRACE-rekisteriin kerättyjen tietojen perusteella yli 24 000 akuuttiin koronarysnyndroomaan sairastuneesta potilaasta. (1) Näistä 933 (3,9 %) potilasta sai merkittävän verenvuodon hoitojakson aikana. Monimuuttuja-analyysissä mikä tahansa munuaistoiminnan heikkeneminen aiemmassa anamneesissa lisäsi merkittävästi vuotoriskiä (OR 1,90; 95 %CI 1,22–2,96). REPLACE-2 tutkimuksessa 6002 PCI-potilasta satun-

naistettiin eri lääkehoitoryhmiin. (3) Vuotokomplikaatioita esiintyi selvästi enemmän (5,1 % vs. 2,3 %) niillä, joilla GFR ennen toimenpidettä oli < 60ml/min/1,73m² (OR 1,52; 95 % CI 1,04–2,21). Toisaalta pelkkä S-krea ei ennustanut vuotokomplikaation vaaraa. Myös retrospektiivisessä yhden keskuksen analyysissä yli 11 000 potilaan aineistossa krooninen munuaisten vajaatoiminta lisäsi merkittävän vuodon vaaraa (OR 1,5; 95 % CI 1,1–1,9). (4)

Laskennallinen kreatiniinipuhdistuma (GFR, glomerular filtration rate) on selkeästi parempi mittari kuin pelkkä S-krea. GFR tulisikin arvioida kaikilta potilailta. GFR:n laskemisessa voi käyttää apuna Terveysportista löytyvää sähköistä laskuria, joka arvioi potilaan glomerulussuodosnopeuden käyttäen sekä Cockcroftin-Gaultin kaavaa että lyhennettyä 4 muuttujan MDRD-kaavaa. Tulokseen vaikuttaa S-krea-arvon lisäksi potilaan ikä, sukupuoli ja paino. Munuaisten vajaatoiminta on kohtalainen arvoilla 30–59 ml/min/1,73m², vaikea 15–29 ml/min/1,73m² ja loppuvaiheessa arvon ollessa < 15 ml/min/1,73m².

Ainakin kohtalainen ja vaikea munuaisten vajaatoiminta tulee huomioida PCI-toimenpidettä ja antitromboottista lääkitystä suunniteltaessa. LMWH-valmisteiden annoksia tulee pienentää näillä potilailla ja tarvittaessa seurata anti-FXa-arvoja. Tavoitteena on huippupitoisuuden pysyminen välillä 0,5–1,2 IU/ml. Tätä matalampien pitoisuuksien on osoitettu lisäävän 30-päivän kuolleisuutta akuutissa koronarysnyndroomassa. Barras ym. esittää, että enoksapariiniannoksen pienentäminen kaikilla munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla annokseen 1mg/kg/vrk johtaa herkästi liian vähäiseen lääkevaikutukseen. (5) Omassa pienessä tutkimuksessaan (n=118)

VIITE 3

Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, ym. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. Eur Heart J 2007;28:1936–1945.

VIITE 4

Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, ym. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. Am J Card 2003;92:930–935.

VIITE 5

Marras MA, Duffull SB, Atherton JJ, ym. Individualized compared with conventional dosing of enoxaparin. Clin Pharmacol Therapeutics 2007;advance online publication 10 Oct 2007.



he annostelivat enoksapariinia kaikille potilaille 1mg/kg x 2 ensimmäisten 48 tunnin ajan, jonka jälkeen annos määritettiin yksilöllisesti. Tällä menettelyllä potilailla oli vähemmän merkittäviä vuotoja ja yhtä vähän iskeemisiä tapahtumia kuin rutiiniannostelua noudattaneilla potilailla.

Muut vuotovaaran kliiniset merkit

Tutkimuksissa on esitetty lukuisia suurentuneen vuotovaaran ennustekijöitä. Monien näiden kohdalla näyttö on ristiriitaista potilasvalinnasta riippuen. Korkea ikä, naissukupuoli ja kohonnut verenpaine nousevat esiin lähes jokaisessa aineistossa. Toimenpidettä edeltävä anemia, GPIIb/IIIa-estäjien käyttö, kontrapulsaattorin käyttö, hätätoimenpide, toimenpiteen aikainen hypotensio, perifeerinen valtimosairaus ja alhainen paino lisännevät myös vuotovaaraa. Useille näistä tekijöistä löytyy mielekäs fysiologinen selitys. Esimerkiksi hypotensio voi aiheuttaa ruuansulatuskanavan iskemiaa ja altistaa tällä mekanismilla GI-vuodolle. Lisäksi se voi heikentää maksan ja munuaisten perфуusiota ja heikentää siten hyytymis-tekijäsynteesiä ja lääkeaineiden metaboliaa ja erityistä. Anemia puolestaan on todennäköisesti merkki taustalla olevasta ongelmasta, esimerkiksi GI-vuodosta tai maligniteetista. Anemian syy onkin syytä pyrkiä selvittämään huolellisesti ennen elektiivistä PCI-toimenpidettä.

Toimenpiteeseen liittyvät tekijät

SYNERGY-monikeskustutkimukseen osallistui 9404 akuuttiin koronaarisyndroomaan sairastunutta potilasta, joille tehtiin varhainen angiografia ja noin puolelle myös PCI. (6) Tutkimuksen tarkoituksena oli verrata enoksapariinia ja fraktioimatonta hepariinia (UFH). Tutkijat tarkastelivat merkittävien vuotokomplikaatioiden määrää suhteessa käytettyyn punktiokohtaan ja sisäänviejäholkin kokoon sekä poistoaikaan. Radiaalinen reitti vaikutti femoraalista turvallisemmalla, merkittäviä vuotoja 5,8 % vs. 8,8 % ja selvästi vähäisempi verensiirtojen tarve (0,9 % vs. 4,8 %). Punktiokohdan vuotoja oli ryhmissä lähes yhtä paljon,

VIITE 6

Cantor WJ, Mahaffey KW, Huang Z, ym. Bleeding complications in patients with acute coronary syndrome undergoing early invasive management can be reduced with radial access, smaller sheath sizes, and timely sheath removal. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2007;69:73–83.

mutta radialisvuodon tyrehtyttäminen on selvästi helpompaa kuin reisivaltimon, joten verenhukka jäi pienemmäksi.

Myös holkin koko vaikutti tässä tutkimuksessa vuotokomplikaatioiden määrään. Koon kasvaessa 4/5–8 Fr myös punktiokohdan vuotojen määrä lisääntyi (14,0 % vs. 22,3 %) ja samalla tarvittujen verensiirtojen määrä (4,7 % vs. 10,4 %). Tätä assosiaatiota ei kuitenkaan ole saatu esiin kaikissa tutkimuksissa.

Punktiokohdan sulkulaitteiden käyttö on akuuttipotilailla varsin yleistä. Kuitenkin tuoreehkossa meta-analyysissä niiden ei ole osoitettu vähentävän punktiokohdan komplikaatioita ja mahdollisesti jopa lisäävän niitä. (7) Niiden käytössä on selvä oppimiskäyrä, joten tulos ei ole helposti yleistettävissä ja riippuu tekijän kokeneisuudesta.

VIITE 7

Koreny M, Riedmuller E, Nikfardjam M, ym. Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;291:350–357.

Riskinarvion apuvälineet

Riskinarvion apuvälineet

Nikolsky ym. on kehittänyt REPLACE-tutkimuksen potilasmateriaaliin perustuvan prognostisen riskipisteytyksen PCI-potilaan vuotoriskin arviointia helpottamaan. (3) Siinä muuttujiksi on valittu ikä > 55 v., naissukupuoli, GFR < 60ml/min/1,73m², anemia (HKR < 39 % miehillä ja < 36 % naisilla) sekä toimenpidettä edeltävä LMWH:n käyttö 2 vrk aikana (taulukko 1). Saavutetun pistemäärän mukaan potilaat jaetaan olemattoman, pienen, keskisuuren ja suuren vaaran ryhmiin. Suuren vaaran potilailla merkittävän verenvuodon riski on 5–18 % pistemäärästä riippuen. Pisteytyksestä on olemassa sähköinen versio osoitteessa www.bleedingriskscore.org.

Nikolskyn malliin liittyy kuitenkin useita puutteita. Pisteytyks perustuu varsin valikoituneeseen potilasjoukkoon, joka on osallistunut bivalirudiinin tehoa ja turvallisuutta mittaavaan tutkimukseen. Näin ollen suuren vuotovaaran potilaat on suljettu pois aineistosta. Kyseessä on sekalainen potilasjoukko, josta noin neljännes oli akuuttia koronaarisyndroomaa ja ¾ vähemmän kiireisiä tai elektiivisiä potilaita. Malli ei myöskään huomioi painoindeksiä, aiempaa vuotohistoriaa tai perifeeristä valtimotautia. Lisäksi monet toimenpiteeseen liittyvät tekijät, kuten sisäänviejäholkin koko ja poisto-aika, jäävät huomiotta. Nämä puutteet huomioiden laskuria voinee käyttää arvioinnin apuna.

Ikä > 55 v.	4 pistettä jokaista 10 vuotta kohti
Naissukupuoli	3 pistettä
GFR < 60 ml/min/1,73m ²	2 pistettä
Anemia (Hkr < 39% miehet, < 36% naiset)	2 pistettä
LMWH 48 t ennen PCI:tä	2 pistettä

Riskipisteet	Vuotoriski
0	1,3 %
2-6	1,8 %
7-9	2,7 %
>9	5,0 %

Taulukko 1. Vuotoriskin arviointimalli Nikolskyn mukaan.

VIITE 8

Kaluski E, Hendler A, Uriel N, ym. Adjunctive pharmacotherapy for coronary interventions – time to read the writing on the wall. *Acute Cardiac Care* 2006;8:186–195.

Myös Kaluski työtovereineen on kehittänyt pisteytyksen vuotovaaran arvioimiseksi (taulukko 2). (8) Sitä ei ole validoitu suuressa potilasmateriaalissa, joten sitäkin on pidettävä vain ohjeellisena.

Ikä > 80 v.	3 pistettä
Ikä 65–80 v.	2 pistettä
S-krea > 2mg/dl	2 pistettä
Dialyysi	3 pistettä
Naissukupuoli	1 piste
Aiempi PCI-vuoto	2 pistettä
Äskettäinen (<3kk) vuoto	6 pistettä
Aiempi (>3kk) vuoto	2 pistettä
Kompensoitu sydämen vajaatoiminta	1 piste
Anemia Hb < 100	3 pistettä
Anemia Hb < 80	6 pistettä

Tulkinta:	
<3 pistettä	"hyväksyttävä"
3-5 pistettä	"huolestuttava"
6 tai enemmän	"suuri"

Taulukko 2. Vuotoriskin arviointimalli Kaluskin mukaan.

Yhteenveto

Tehokkaan antitromboottisen lääkityksen aikakaudella tromboottisten komplikaatioiden määrä PCI:n yhteydessä on hyvin vähäinen. Verenvuotokomplikaatiot ovat nousseet kliinisesti tromboottisia komplikaatioita tärkeämmiksi. Merkittävä verenvuoto toimenpiteen yhteydessä heikentää potilaan ennustetta ja lisää merkittävästi kustannuksia. Potilaan vuotoriski tulee arvioida yksilöllisesti ennen toimenpiteeseen ryhtymistä ja antitromboottisesta lääkityksestä päättämistä. Joitakin apuvälineitä riskinarvion tueksi on kehitetty, mutta mikään niistä ei vielä sovellu rutiinikäyttöön valikoimattomassa potilasmateriaalissa. Kuitenkin huomioimalla muutama perusasia potilaan anamneesissa voidaan suuren riskin potilaat tunnistaa varsin luotettavasti. Tyypipotilas on iäkäs pieni nainen, jolla on hypertensio ja munuaisten kohtalainen tai vaikea vajaatoiminta. Kun tehokkaalla sepelvaltimotaudin lääkehoidolla usein saavutetaan hyvä tulos niin oireiden kuin ennusteenkin suhteen, tulee suuren vuotoriskin potilaan kohdalla miettiä PCI-toimenpiteen oikeutusta erityisen huolellisesti. ■

Marja Puurunen

LKT, kardiologiaan erikoistuva lääkäri

HYKS Kardiologian klinikka

PL 340

00029 HUS

marja.puurunen@duodecim.fi